

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H.P. Wolff)

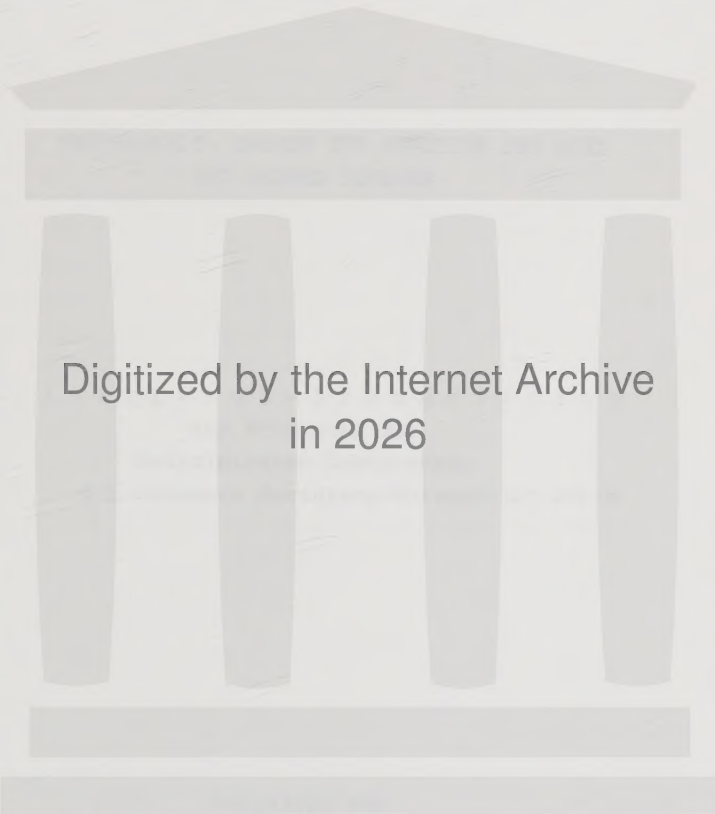
TASTBARKEIT, GRÖSSE UND FUNKTION DER MILZ
BEI AKUTER LEUKOSE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Ute Dietlind Vögtle-Junkert
aus Beuthen

Mainz 1970

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H.P. Wolff)

TASTBARKEIT, GRÖSSE UND FUNKTION DER MILZ
BEI AKUTER LEUKOSE

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n
zur Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Ute Dietlind Vögtle-Junkert
aus Beuthen

Mainz 1970



Dekan:	Prof. Dr. Dr. W. Ketterl
Referent:	Prof. Dr. J. Fischer
Korreferent:	Prof. Dr. H.P. Wolff
Tag der mündl. Prüfung:	25. Mai 1971

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG	1
Milz und akute Leukose	1
Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz	6
Die quantitative Abschätzung der Milzgröße	11
Aufgabenstellung der Arbeit	12
II. EIGENES PATIENTENGUT	13
III. ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER MILZSZINTIGRAPHIE BEI AKUTER LEUKOSE	19
1. Milzgewicht bei akuter Leukose	19
2. Milzgewicht und Tastbarkeit bei akuter Leukose (CHI-Quadrat-Test)	20
3. Milzfunktion bei akuter Leukose (Sequestration und RHS-Clearance)	28
4. Korrelation zwischen Milzgewicht und Leukozytenzahl bei akuter Leukose	34
5. Erythrozytenzahl und Milzgewicht bei akuter Leukose	39
6. Thrombozytenzahl und Milzgewicht bei akuter Leukose	40
IV. ZUSAMMENFASSUNG	41
V. LITERATURVERZEICHNIS	42

I. EINLEITUNG

Milz und akute Leukose

Die verschiedenen Formen der Leukosen sind generalisierte Erkrankungen des blutzellbildenden Systems, wobei neben dem Knochenmark vornehmlich die Milz in charakteristischer Weise befallen wird.

Die Milz liegt im linken Hypochondrium. Seitlich auf die Bauchwand projiziert entspricht ihre Lage ungefähr dem 9. und 10. Intercostalraum. Mit Ausnahme des Hilus, welcher dem retroperitonealen Raum angehört, besitzt die Milz einen fast vollständigen Peritonealüberzug. Für die Fixation des Organs sind weniger die Aufhängebänder verantwortlich, vielmehr sind es der Druck durch die benachbarten Abdominalorgane und das Ligamentum phrenico-colicum, das gewissermaßen den Boden für den unteren Milzpol darstellt (1). Normalerweise überragt die Milz den linken Rippenbogen nicht, das normal große Organ wird deshalb nur ausnahmsweise getastet.

Das Milzgewicht von Normalpersonen wird in den anatomischen Lehrbüchern mit ca. 160 g angegeben. Es unterliegt jedoch schon intra vitam beträchtlichen Schwankungen (2).

McCORMICK und KASHGARIAN (3) befaßten sich mit dem Milzgewicht und seiner Schwankungsbreite bei gesunden Erwachsenen. Die Milzgröße wird zwischen 80 und 300 g angegeben. Außerdem gelangten sie zu der Auffassung, daß das Milzgewicht mit zunehmendem Alter abnimmt. Interessant ist überdies die Tatsache, daß die Milz beispielsweise bei den Kaukasiern größer ist als bei den Negern. Exakte Angaben über das Milzgewicht sollten also neben der ohnehin großen Schwankungsbreite auch Abweichungen hinsichtlich des Lebensalters und der Rasse beinhalten.

Die Milz entwickelt sich bereits am Ende des ersten Embryonalmonats als eine Mesodermverdickung der dorsalen Wand der Bursa omentalis in der Gegend der großen Kurvatur. Die Malpighischen Körperchen, also die weiße Pulpa, treten in der zweiten Hälfte der Fetalperiode in Erscheinung. Während dieser Zeit ist die Milz außerdem auch ein blutbildendes Organ. Post natal rechnet man sie zum Systema lymphaticum, das aus reticulärem Bindege- wege, Blut und kleinen Blutgefäßen besteht. Die Gewebsfülle zwischen der Kapsel und den Trabekeln entspricht dem Milzpa- renchym, das wegen seiner breiigen Beschaffenheit Pulpa ge- nannt wird. Man unterscheidet die weiße und die rote Pulpa. Letztere wird gebildet aus reticulärem Bindegewebe, freien Reticulumzellen, extravasculären Erythrozyten und aus kleinen, leicht zerreißbaren Blutgefäßen (4).

Die Milz bildet Lymphozyten, sie baut gealterte rote Blutzellen ab und sequestriert geschädigte Erythrozyten. Sie bildet außerdem Abwehrstoffe und ist für die Entkernung sowie für die Entfernung der Eisengranula aus den roten Blutzellen verant- wortlich. Ob die Milz eine humorale, markdepressive Wirkung hat, ist nicht sicher nachzuweisen.

Seit den Studien über die Milzphysiologie im 16. Jahrhundert wissen wir, daß die Milz ohne Schaden aus dem Organismus ent- fernt werden kann. Alexander READ führte eine entsprechende Operation beim Hund durch. 1581 rettete ein Wundarzt namens VIARD einem Bauchverletzten durch Exstirpation der prolabier- ten Milz das Leben, aber erst im 19. Jahrhundert wurde die Ent- fernung der Milz bei verschiedenen Erkrankungen zu einem gängi- gen Verfahren (1). Wir wissen heute, daß die Milz bei mannig- faltigen Erkrankungen, vornehmlich aber bei Blutkrankheiten, in Mitleidenschaft gezogen wird. Eine Splenektomie aus hämato- logischer Indikation kann jedoch nur z.B. bei kongenitaler Sphärozytose oder bei idiopathischer thrombozytopenischer Pur- pura mit Aussicht auf klinische Heilung durchgeführt werden.

Anders verhält es sich bei Blutkrankheiten, bei denen die Indikation zur Splenektomie in einzelnen Fällen berechtigt sein kann, keineswegs aber als klassische Behandlungsmethode gilt. Hierzu gehören jene Krankheitsbilder, bei denen die Milz im Rahmen einer Systemerkrankung mitbetroffen ist und gelegentlich krankheitsdominant werden kann. Hierbei wird die Entscheidung zur Splenektomie seltener getroffen, die Ergebnisse sind uneinheitlich (5).

Der Begriff Leukaemia stammt von Robert VIRCHOW. Es liegen jedoch schon von der Zeit des Hippocrates ab Beschreibungen vor, die offenbar dieses Krankheitsbild betreffen (6). 1845 beschrieb BENNET in Schottland die Leukose als "suppuration of the blood", VIRCHOW aber erkannte die nichtpyämische Natur dieser Erkrankung und prägte den Namen Leukaemia = weißes Blut (7). VON FRIEDRICH (8) berichtet 1857 erstmals über eine Leukose mit akutem Verlauf, und W. EBSTEIN (9) gab 1889 eine hinreichende klinische Beschreibung der hervorstechenden Symptome dieser Krankheit. Zuerst ordnete man jedoch die akute Leukose nur dem lymphozytären Typ zu. In den Fällen, bei denen das Blut nicht granulierten Zellen neben Granulozyten enthielt, sprach man von einer gemischten Leukose, bis NAEGELI den Myeloblasten beschrieb. Die Monozytenleukose wurde im Jahre 1913 durch RESCHAD und SCHILLING beschrieben, die aleukämischen Formen der Leukosen mit herabgesetzten Zahlen der Gesamtleukozyten im Jahre 1914 durch HIRSCHFELD (7).

Der Begriff der akuten Leukosen umschließt im Hinblick auf die Zellprägung keine Einheit, vielmehr eine Vielfalt. Zudem bestehen Uneinheitlichkeiten in den Bezeichnungen für die Polymorphie des pathologischen Zellmaterials. Aus therapeutischen Erwägungen wurde lange Zeit eine feinere zytologische Diagnostik für nicht unbedingt nötig erachtet. Eine Klassifizierung als Grundlage der Behandlung von unreifzelligen Leukosen scheint aber heutzutage angebracht zu sein. Deshalb haben auch die zytochemischen Färbeverfahren in der hämatologischen Diagnostik einen festen Platz eingenommen (7). Für die Leukosediagnostik seien folgende Methoden angeführt:

1. die PAS-Reaktion
2. die Peroxydase-Reaktion
3. Esterase-Reaktionen mit 3 verschiedenen Substraten
4. alkalische Phosphatase-Reaktion
5. saure Phosphatase-Reaktion

Analysen von LÖFFLER (10) ergaben jedoch, daß bereits drei dieser Methoden für eine Klassifizierung der akuten Leukose ausreichen, nämlich die PAS-Reaktion, die Peroxydase-Reaktion und die Esterase-Reaktion. Die Klassifizierung der Leukose erfolgt nach leicht erfaßbaren und charakteristischen zytochemischen Merkmalen ihrer Zellen. Eine körnige oder granuläre PAS-Reaktion wird in Zellen der lymphatischen Entwicklungsreihe gefunden. Eine positive Peroxydase-Reaktion zeigen die Myeloblasten. Monozyten weisen eine starke Esteraseaktivität auf (10).

W.M. BROWN und R. DOLL (11) treffen die Aussage, daß der Gipfel der Leukosehäufigkeit im Kindesalter und vor dem 30. Lebensjahr beobachtet wird. Die Autoren geben ferner an, daß Frauen von dieser Erkrankung häufiger befallen werden als Männer.

Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung bei akuter Leukose für die ersten 14 Lebensjahre. Ein deutlicher Altersgipfel liegt um das 3. und 4. Lebensjahr. Ein ähnlicher Häufigkeitsgipfel soll nach Untersuchungen von SHIMKIN sowie COOKE (7) erst wieder im Alter zwischen 50 und 60 Jahren erreicht werden.

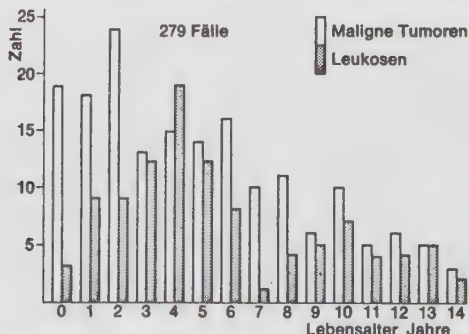


Abb. 1: Altersverteilung der malignen Tumoren und Leukämien (Leukosen) an Hand von 279 Fällen der Akademischen Kinderklinik Düsseldorf (nach HUTT 1958).

(Aus LANDBECK und HERTL : Leukämie bei Kindern)

Während bei der chronisch-lymphatischen Leukose oder gar bei der chronischen Myelose die Milzvergrößerung bzw. der Milztumor als obligat angesehen wird, beschreibt L. HEILMEYER (12) eine kleine, kaum zu tastende Milz bei der akuten Leukose. H. FLEISCHHACKER (13) postuliert zwar eine vergrößerte Milz schon zu Beginn der Erkrankung; er macht jedoch weder nähere Angaben über ihre normale Größe noch über genaue Gewichtsverhältnisse bei der akuten Leukose, wenngleich er einräumt, daß die Milz dann und wann sogar 1 - 4 cm unterhalb des linken Rippenbogens getastet werden kann. Daraus ist zu ersehen, wie sehr man bisher darauf angewiesen war, durch subjektive Palpation auf die tatsächliche Größe der Milz zu schließen. H. BEGEMANN (14) kam daraufhin zu der Aussage, daß jede als vergrößert zu tastende Milz pathologisch ist.

Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz

Zur szintigraphischen Darstellung eines Organs ist eine möglichst selektive Anreicherung in demselben notwendig (15, 16, 17). Da bisher keine Verbindung bekannt ist, die sich spezifisch in der Milz anreichert, bedient man sich bei der Szintigraphie dieses Organs eines Umweges (16): die szintigraphische Darstellung der Milz erfolgt mit Hilfe von radioaktiv markierten und künstlich geschädigten Erythrozyten. Zur Markierung wird meist radioaktives Chrom ($\text{Na}_2^{51}\text{CrO}_4$) verwendet. Die künstliche Schädigung erfolgt durch eine dosierte thermische Einwirkung:

Erwärmt man menschliche Erythrozyten 20 Minuten lang auf $49,5^\circ\text{C}$, so erleiden sie eine Reihe von Veränderungen, deren wesentlichste darin besteht, daß die roten Blutkörperchen ihre normale plastisch-elastische Eigenschaft verliert; nach Injektion in die Blutbahn werden diese Zellen im retikulären Maschenwerk der roten Pulpa der Milz festgehalten. Werden die Präparationsbedingungen bei der Markierung und Wärmealteration sorgfältig beachtet, so sind ca. 98 % der injizierten Radioaktivität zellulär gebunden. Das Verhalten der Radioaktivität widerspiegelt somit weitgehend das Verhalten der Zellen.

Der Verlauf der Blutaktivität nach Injektion von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten zeigt im Normalfall einen typischen biphasischen Verlauf, der sich mathematisch durch die Summe zweier Exponentialfunktionen darstellen läßt. Bei der Auftragung der Meßergebnisse im halblogarithmischen Maßstab ergibt sich damit eine Überlagerungskurve aus zwei Geraden. Beide Funktionen lassen sich bei dieser Darstellung leicht graphisch voneinander trennen: Da die rasch verschwindende Komponente sehr schnell abklingt, bleibt nach längerer Meßdauer nur die langsamer eliminierte Komponente übrig. Verlängert man diese graphisch zum Zeitpunkt 0 hin, so kann man sie von der Gesamtkurve subtrahieren und erhält dann die rasche Komponente allein, die im halblogarithmischen Maßstab ebenfalls eine Gerade bildet.

Setzt man die Gesamtaktivität im Maximum = 100 %, so findet man, daß die beiden Teilfunktionen bei der graphischen Zerlegung im Normalfall 70 bis 80 % (rasche Komponente) und 20 bis 30 % (langsame Komponente) einnehmen. Dies stimmt mit dem prozentualen Anteil an Sphärozyten und Erythrozytenfragmenten an den wärmealterierten Erythrozyten überein. Dies läßt den Schluß zu, daß die Sphärozyten rasch, die Fragmente langsamer aus dem Blut eliminiert werden. Da man gleichzeitig im Normalfall einen raschen Anstieg der Aktivität in der Milz beobachtet, der mit gleicher Halbwertszeit erfolgt wie die Extraktion der Sphärozyten aus dem Blut, so ergibt sich, daß beim Milzgesunden etwa 65 - 75 % der injizierten Aktivität in der Milz sequestriert werden (18).

In pathologischen Fällen bemerkt man häufig bei der Zerlegung der Bluteliminationskurve, daß nicht mehr 65 bis 75 %, sondern erheblich weniger Aktivität rasch aus dem Blut eliminiert werden. Dies kann bis zum Verschwinden der raschen Komponente gehen. Obwohl auch in diesen Fällen häufig eine gute Akkumulation von Aktivität in der Milz eintritt, kann man jedoch aus der Beobachtung der Blutaktivität folgern, daß die Sphärozyten nur noch teilweise durch den üblichen Extraktionsmechanismus in der Milz aufgenommen werden, wobei die Verminderung der Abnahme des prozentualen Anteils an der Bluteliminationskurve entspricht (Abb.2).

Das Funktionsbild der Milz hinsichtlich der Elimination von künstlich geschädigten Erythrozyten kann somit durch drei Zahlenwerte charakterisiert werden:

1. Die Halbwertszeit der Elimination der Radioaktivität - und damit der alterierten Erythrozyten - aus dem Blut ohne Zerlegung der Eliminationskurve in ihre Komponenten. Normalerweise beträgt die $T_{1/2}$ 6 bis 10 min, in ihr widerspiegelt sich sowohl der Eliminationsfaktor Milz (für die Sequestration der künstlich induzierten Sphärozyten) als auch der Eliminationsfaktor des extralialen RHS (für die

Phagozytose der bei der Wärmealteration entstehenden Erythrozytenfragmente).

2. Die Halbwertszeit der Elimination der milzspezifischen Komponente, normalerweise beträgt die $T_{1/2}$ 3,5 bis 5,5 min.
3. Den Anteil (in Prozent der injizierten Aktivität), der mit der kurzen Halbwertszeit aus dem Blut extrahiert wird; er beträgt normalerweise 60 % bis 75 %.

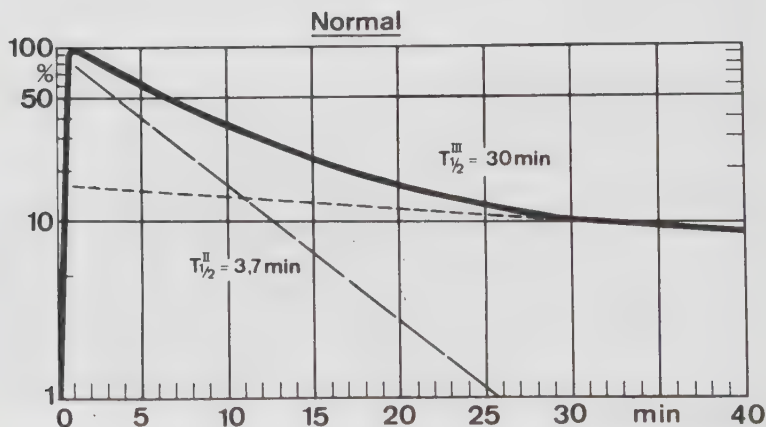


Abb.2: Verlauf der Radioaktivität im Blut nach Injektion von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten. Darstellung im halblogarithmischen Maßstab und Zerlegung der Kurven in ihre Komponenten.

Es sei an dieser Stelle auf den grundsätzlichen Unterschied hingewiesen, der zwischen der Bestimmung der Lebenszeit von roten Blutkörperchen mit ^{51}Cr -markierten Erythrozyten und der Bestimmung der Clearance von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten zur Milzfunktion besteht.

Bei der Bestimmung der Erythrozytenlebenszeit interessiert die Frage, wie lange die Erythrozyten im Kreislauf des Patienten überleben. Die Frage wird sich in der Klinik besonders bei hämolytischen Anämien stellen. Es kann auch von Bedeutung sein zu wissen, ob Patienten- und Spendererythrozyten die gleiche Überlebenszeit aufweisen. Im Hinblick auf eine eventuelle Splenektomie ist schließlich der Ort des Erythrozytenabbaus von Bedeutung. Die Halbwertszeit der Elimination aus dem Blut wird sich, selbst bei schweren hämolytischen Anämien, in der Größenordnung von einigen Tagen bewegen. Bei den wärmealterierten Erythrozyten handelt es sich um biologisch denaturierte Zellen. Ihre Elimination aus dem Kreislauf muß - normalerweise - innerhalb von wenigen Minuten erfolgen. Bei der Elimination besteht kein Unterschied zwischen wärmealterierten Eigen- und Fremderythrozyten. Man kann deshalb bei den wärmealterierten Erythrozyten von "Testerythrozyten" sprechen. Die bei der Milzfunktionsuntersuchung zu beantwortende Frage ist die, ob die Milz in der Lage ist, die Clearance zu bewältigen. Das Ergebnis der Clearance liefert niemals Argumente für oder gegen die Splenektomie.

Wärmegeschädigte Erythrozyten sind obligat eliminationspflichtig. Die Geschwindigkeit der Extraktion aus dem Blut und der Umfang der Anreicherung in der Milz hängen von der Durchblutung der Milz und von der Beschaffenheit der Filtrationsräume ab.

Unter letzteren versteht man die Gesamtheit des perisinusalen und interfollikulären retikulären Maschenwerks der roten Pulpa. Histologische Umbauprozesse, wie sie z.B. in ausgeprägter Weise bei Systemerkrankungen auftreten, können diese Räume so modifizieren oder reduzieren, daß ihre Filterfunktion eingeschränkt wird. Dies führt zu einer Verzögerung der Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut und zu einer verminderten Anreicherung in der Milz. Umgekehrt kann immer dann, wenn die Clearance der Testerythrozyten aus dem Blut verzögert erfolgt, angenommen werden, daß die Mikroarchitektur der Milz gestört ist. Der Grad der Verzögerung der Clearance ist ein Maß für die

Umbauprozesse in der Milz. Es kann somit zusammenfassend festgestellt werden:

Die normale Milz kann ein akutes Angebot von 3 bis 5 ml wärmealterierter Erythrozyten schnell aus dem Blut extrahieren und sequestrieren. Die krankhaft veränderte Milz kann dagegen, auch wenn sie stark vergrößert ist, diese Funktion nur noch partiell erfüllen (19).

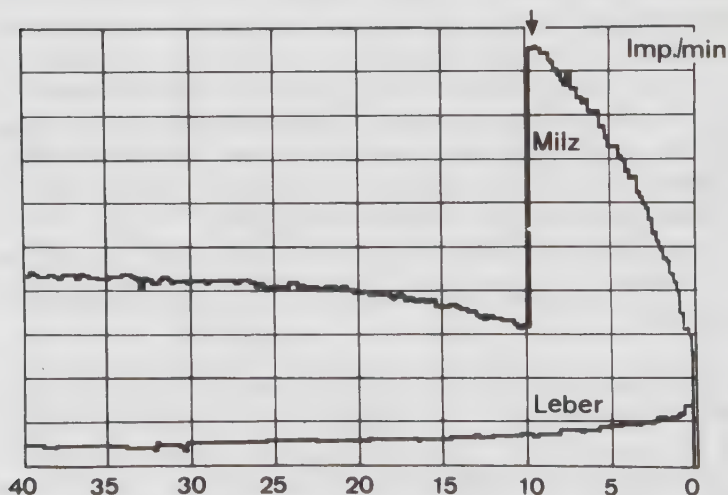


Abb.3: Anreicherung der Radioaktivität in Milz und Leber nach Injektion von ^{51}Cr -markierten, wärmealterierten Erythrozyten. $\downarrow$ = Meßbereichsumschaltung.

Da die Extraktion der wärmealterierten Erythrozyten aus dem Blut sehr rasch erfolgt, kann mit der Szintigraphie bereits 45 - 60 min nach Injektion begonnen werden. Bei massiven pathologischen Veränderungen der Milz kann die Anreicherung in der Milz so verzögert sein, daß sich nach diesem Zeitraum noch eine hohe Aktivität im Blut befindet. Durch diese radioaktive "Untergrundstrahlung" kann die Qualität des Szintigramms ungünstig beeinflusst werden.

Als günstigste Lagen bei der Szintigraphie erwiesen sich die Seiten- und Bauchlagen des Patienten, was durch die dorso-laterale Lage der Milz erklärlich ist. Auf diese Weise wird sie nicht von dickeren Schichten nicht speichernden Gewebes überlagert (20, 21).

Für die praktische Durchführung des Tests ist eine besondere Meßanordnung erforderlich, die eine kontinuierliche Registrierung des Aktivitätsverlaufes im Blut bei gleichzeitiger Verfolgung des Anreicherungsprozesses in der Milz und der Leber erlaubt. Hierbei hat sich der ARMAC-Unterarmzähler^{*)}, kombiniert mit dem Dual^{**)}-Meßstand gut bewährt (16, 22).

Die quantitative Abschätzung der Milzgröße

In Seitenlage ist das Projektionsbild der Milz eine Ellipse und zeigt fast ausnahmslos den größten Flächeninhalt (16, 23, 24). Bei Ausführung der Milzszintigraphie unter Standardbedingungen besteht zwischen dem Querschnitt des Organs, wie es sich in Seitenlage manifestiert, und dem Volumen V der Milz folgender Zusammenhang:

$$V = F^{3/2} \cdot a \quad (16)$$

Das Volumen der Milz ergibt sich also aus dem Flächeninhalt F des Szintigramms multipliziert mit dem Proportionalitätsfaktor a. Dieser wurde von FISCHER und WOLF auf Grund von Splenektomien und Autopsien ermittelt und hat einen Zahlenwert von 0,30. Eine Überprüfung der Korrelation des szintigraphisch ermittelten Milzgewichtes mit dem tatsächlichen bei etwa 100 splenektomierten Patienten ergab eine gute Übereinstimmung; die mittlere Abweichung beträgt weniger als $\pm 10 \%$ (16).

^{*)} ARMAC liquid scintillation detector, Firma Packard.

^{**)} Twin probe stand, Firma Packard.

Die Erfahrung zeigt, daß der Flächeninhalt des Milzszintigramms in Seitenlage bei gesunden Patienten $60 - 80 \text{ cm}^2$ nicht überschreitet (16). Dieser Wert entspricht einem Milzflächenindex $\text{MFI} = (2,8 - 4,5) 10^{-3}$. Hieraus ergibt sich dann der dieser Arbeit zugrundeliegende Normwert von $< 225 \text{ g}$ für das Milzgewicht.

Aufgabenstellung der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit besteht darin, die objektive Größe der Milz und ihr funktionelles Verhalten hinsichtlich der Elimination von wärmealterierten Erythrozyten zu untersuchen. Mit Hilfe der Milzszintigraphie sollte geprüft werden, wie sich das Gewicht der Milz zu ihrer Tastbarkeit verhält. Es sollte ferner untersucht werden, ob eine Korrelation zwischen dem Milzgewicht und den korpuskulären Anteilen des Blutes besteht. Bis zur Einführung der Milzszintigraphie konnte lediglich durch die Perkussion und Palpation des Organs Auskunft über die Milzgröße bei der akuten Leukose gegeben werden. Diese Arbeit soll ferner zeigen, welche Bedeutung der Milzszintigraphie bei der Erkennung und Beurteilung der Milzgröße bei der akuten Leukose zukommt.

II. EIGENES PATIENTENGUT

Das Krankengut umfaßt 30 Fälle von akuter Leukose, 14 männliche und 16 weibliche Patienten (Tab.1).

Für einige statistische Tests wurden allerdings noch die klinischen Befunde von 9 Leukosepatienten herangezogen, bei denen kein Milzszintigramm angefertigt werden konnte (Tab. 1a).

Bei 4 dieser Patienten wurde das Milzgewicht jedoch bei der Splenektomie ermittelt.

Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Altersverteilung bei akuter Leukose. Der jüngste Patient war bei Ausbruch der Krankheit 15 Jahre, der älteste 75 Jahre.

Aus Tabelle 2 geht hervor, daß die akute Leukose alle Altersgruppen befällt und ganz besonders häufig im mittleren Lebensabschnitt auftritt. Das weibliche Geschlecht wird von dieser Erkrankung gleichermaßen wie das männliche betroffen (vgl.(11)).

Tabelle 1: EIGENES PATIENTENGUT

Fall Nr.	Pat.	Alter (J)	Ge- schlecht	Milzge- wicht (g)	Sequ. (%)	II T _{1/2}	RHS (min)	Leuko- zyten	Erythro- zyten (Mio)	Throm- bozyten	Milz Leber	Tastbarkeit Lymphkn.
1	A.M.	64	W	550	76	5,9	8,7	8 100	3,2	150 000	✓	✓
2	G.R.	17	W	800	70	1,6	3,3	7 920	4,4	150 000	✓	+
3	N.E.	23	W	325	79	3,5	5,3	1 200	2,7	7 560	✓	+
4	A.Ch.	53	W	2 100	69	3,3	10,5	24 440	4,7	372 000	+	+
5	H.H.	28	W	900	43	6,7	39,0	120 000	3,4	26 000	+	✓
6	H.J.	53	W	350	29	7,9	28,0	27 500	3,1	18 000	✓	✓
7	H.M.	37	W	1 440	29	5,1	21,0	138 400	2,0	20 000	+	+
8	H.A.	70	W	200	66	4,7	8,8	2 600	1,92	33 000	✓	✓
9	V.K.	57	W	1 250	47	3,4	6,7	40 000	2,09	43 000	+	+
10	T.I.	27	W	550	17	6,0	22,0	74 000	2,1	18 000	+	+
11	F.R.	39	W	200	34	3,9	24,0	13 040	3,51	6 000	✓	✓
12	K.E.	35	W	1 100	45	4,6	13,3	9 320	3,58	12 000	+	+
13	D.M.	15	W	550	5	2,7	3,0	157 322	2,79	55 000	+	+
14	G.M.	44	W	200	41	3,5	17,4	245 000	3,1	11 000	✓	+
15	M.A.	75	W	425	77	4,5	6,8	2 900	2,7	19 000	✓	✓
16	Sch.E.	37	W	550	56	4,3	9,1	2 240	4,61	22 000	+	+
17	B.S.	15	M	2 270	60	5,6	12,0	250 000	2,8	14 000	+	+
18	M.E.	18	M	200	78	4,1	6,6	1 960	3,4	4 000	✓	+
19	H.K.	64	M	400	5	5,1	26,5	78 560	4,0	33 000	✓	+
20	B.B.	27	M	475	5	16,9	37,5	24 000	2,2	2 000	✓	+

Fall Nr.	Pat.	Alter (J)	Ge- schlecht	Milzge- wicht (g)	Sequ. (%)	II T _{1/2}	RHS (min)	Leuko- zyten	Erythro- zyten (Mio)	Throm- bozyten	Milz	Tastbarkeit Leber Lymphkn.
21	P.A.	17	m	570	78	6,6	6,2	25 000	3,1	25 000	♂	+
22	M.S.	32	m	400	63	6,3	12,0	20 100	2,7	60 000	♂	♂
23	S.W.	45	m	200	25	4,2	5,6	2 680	3,0	488 000	♂	♂
24	F.H.	58	m	250	78	3,8	5,4	3 200	1,6	4 200	♂	+
25	L.E.	30	m	525	57	4,0	8,8	9 600	4,5	130 000	♂	+
26	G.K.	17	m	1 100	90	2,4	4,3	135 600	2,58	39 000	+	♂
27	L.P.	47	m	600	32	4,7	20,0	840	3,59	30 000	♂	+
28	M.E.	37	m	1 175	42	4,5	15,9	136 200	3,55	8 000	+	+
29	B.L.	29	m	350	56	5,9	9,0	2 240	3,6	207 000	+	♂
30	V.H.	18	m	850	57	3,8	8,2	3 160	4,31	134 000	♂	+

+) getestet

♂) nicht getestet

Tab. 1a: EIGENES PATIENTENGUT

Fall Nr.	Pat.	Alter (J)	Ge- schlecht	Milzge- wicht (g)	Sequ. (%)	RHS (min)	Leuko- zyten	Erythro- zyten (Mio)	Thrombo- zyten	Milz	Tastbarkeit Leber Lymphkn.
1a	G.H.	45	w	1000**)	-	-	8 000	1,82	502 000	+	+
2a	P.F.	68	w	190**)	-	-	55 300	3,3	110 000	ø	ø
3a	K.D.	50	w	450**)	-	-	26 800	1,84	46 000	ø	+
4a	R.Ch.	56	w	410**)	-	-	161 500	3,2	25 000	ø	+
5a	B.B.	63	w	***)	-	-	84 300	4,18	340 000	-	ø
6a	J.K.	63	m	***)	-	-	337 600	4,0	18 400	ø	ø
7a	K.J.	70	m	***)	-	-	6 900	4,7	35 100	+	+
8a	W.P.	75	m	***)	-	-	9 200	4,7	328 000	+	-
9a	Sch.V.	62	m	***)	-	-	40 900	1,94	20 000	ø	+

***) Kein Milzzintigramm durchgeführt

**) Milzgewicht durch Splenektomie ermittelt

+) getastet

ø) nicht getastet

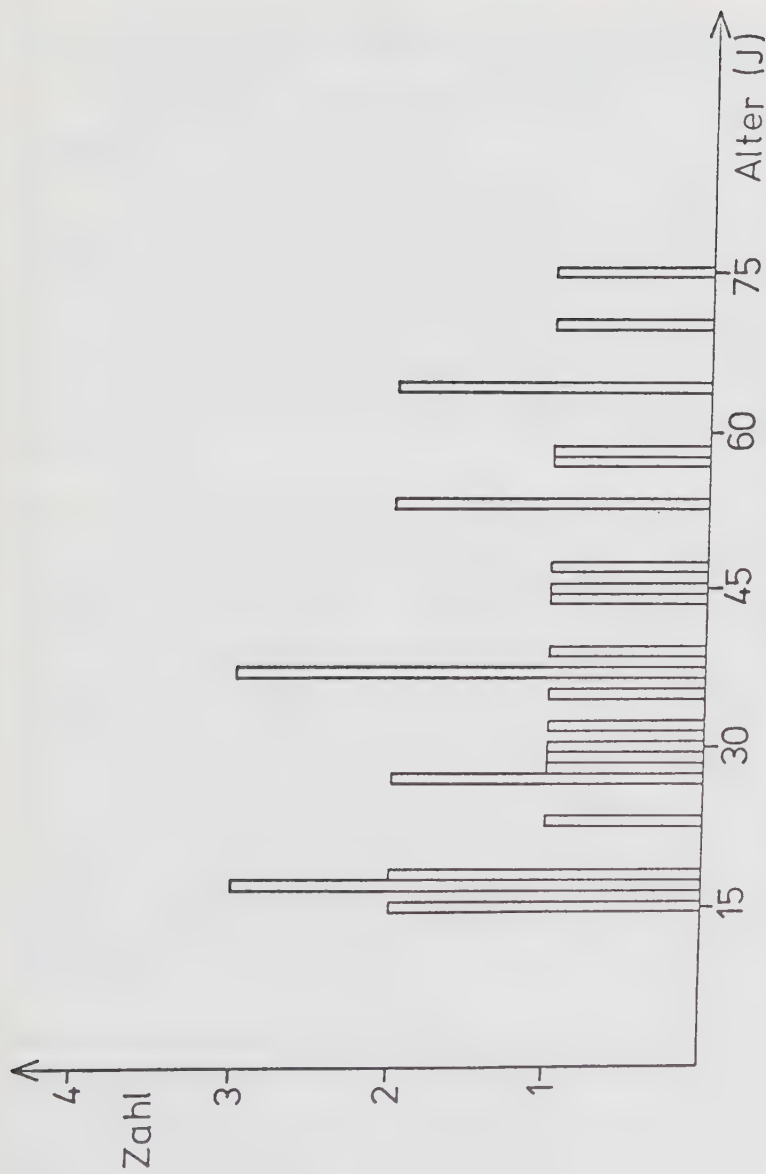


Abb.3a: Altersverteilung der akuten Leukose an Hand von 30 Fällen

Tabelle 2: Übersicht über die Altersverteilung bei akuter Leukose (n = 30).

Alter (J)	Anzahl der Fälle	Geschlecht	
		w	m
u. 20	7	2	5
20 - u. 30	6	3	3
30 - u. 40	6	4	2
40 - u. 50	3	1	2
50 - u. 60	4	3	1
60 - u. 70	3	2	1
70 und mehr	1	1	0
		30	16 14

III. ERGEBNISSE UND DISKUSSION DER MILZSZINTIGRAPHIE BEI AKUTER LEUKOSE

1. Milzgewicht bei akuter Leukose

Die Milzszintigraphie ist heute die Methode der Wahl, um die Größe der Milz exakt zu bestimmen. Der besondere Vorzug der Milzszintigraphie liegt auch darin, daß sie ohne Gefahr und Belästigung für den Patienten durchgeführt werden kann (16). Bei allen beschriebenen 30 Fällen von akuter Leukose wurde das Szintigramm vor dem Beginn einer Therapie angefertigt. Danach ergibt sich hinsichtlich der Milzgröße bei akuter Leukose folgendes Bild:

Nur 6 von 30 Patienten wiesen ein Milzgewicht von < 225 g auf (vgl. Tab. 1). Bei 7 weiteren fand sich ein Milzgewicht von $> 225 - 500$ g. Bei 10 Leukosepatienten lag das Milzgewicht zwischen 500 und 1 000 g. Über 1 000 g betrug es bei 5 Patienten. 2 100 und 2 270 g Milzgewicht hatten ebenfalls zwei weitere Leukosepatienten aufzuweisen. Eine Milzverkleinerung von 200 g lag nur in einem Fall vor, allerdings wurde dieses Gewicht anlässlich einer Splenektomie ermittelt (vgl. Tab.1).

Diese Befunde zeigen, in welchem Umfang die Milz bei der akuten Leukose in "Mitleidenschaft" gezogen wird. Sie zeigt in der Regel bereits zu Beginn der Erkrankung eine beträchtliche Gewichtszunahme und erreicht bei längerem Krankheitsverlauf oftmals eine beachtliche Größe, welche der bei chronischer Myelose gleichkommen kann.

Die in Tabelle 1 aufgeführten eigenen Ergebnisse lassen demnach die Aussage zu, daß bei der akuten Leukose in der Regel eine Milzvergrößerung angetroffen wird: Bei 24 von 30 Probanden wurde eine zum Teil erheblich vergrößerte Milz gefunden. Das Milzgewicht lag dabei zwischen $> 225 - 2\,270$ g.

Außerdem wäre es interessant gewesen, das gefundene Milzgewicht in Beziehung zum jeweiligen cytochemischen Typ zu setzen und miteinander zu vergleichen. Da aber die meisten Fälle von akuter Leukose aus der Zeit vor Einführung der cytochemischen Typeneinteilung stammen, konnte an dieser Stelle eine solche Relation nicht vorgenommen werden. Es läßt sich jedoch sagen, daß sich die einzelnen Typen hinsichtlich ihres Milzgewichtes recht unterschiedlich verhalten. Wir beschränkten uns daher darauf, das mittlere Milzgewicht dieses inhomogenen Krankengutes anzugeben, es liegt bei 825 g. Da bisher keine Angaben über zahlenmäßige Gewichtsverhältnisse bei der akuten Leukose vorlagen, darf dieser obigen Feststellung einige Bedeutung beigemessen werden.

2. Milzgewicht und Tastbarkeit bei akuter Leukose

Die Tastbarkeit der Milz, aus der man bis heute Rückschlüsse auf die Größe der Milz zog, ist in gewisser Weise problematisch: sie erfordert nämlich viel Geschick und Erfahrung. Selbst unter diesen Voraussetzungen werden bei weitem nicht alle vergrößerten Milzen getastet. Der Beweis hierfür konnte bei einem systematischen Vergleich der Milzgrößenbestimmung auf Grund der Palpation und auf Grund der Szintigraphie erbracht werden.

Bei der Palpation wurde folgendermaßen verfahren: Zwei Ärzte palpieren und perkutieren unabhängig voneinander die Milz. Der Patient nahm hierfür halbrechte Seitenlage ein, die Beine waren dabei angewinkelt, die Arme kaudalwärts gestreckt. Wurde die Milz bei beschriebener Haltung von einem Arzt getastet, so galt das Organ als palpatorisch vergrößert.

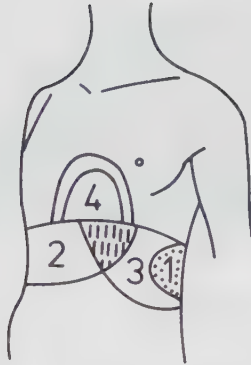
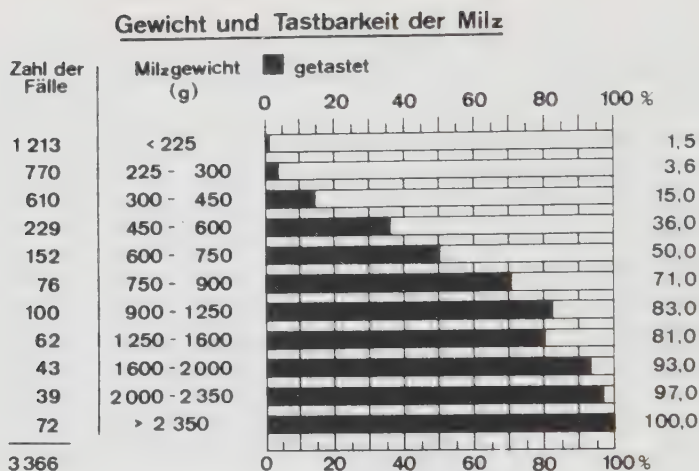


Abb.4. Perkussion und Palpation der Milz (nach K. HOLLDACK (25)):
1. Milzdämpfung, 2. Leberdämpfung, 3. TRAUBE'scher Raum,
4. Herzdämpfung.

In der Universitätsklinik Mainz wurden deshalb schon zu einem früheren Zeitpunkt (J. FISCHER 1966, vgl. 16) an einem unausgewählten Krankengut von 2 622 Fällen und dann anhand von 3 366 Fällen (J. FISCHER 1969, vgl. 26) demonstriert, daß nur 27 % der sicher vergrößerten Milzen auch klinisch nachweisbar waren.

Abb. 5 zeigt für die 3 366 unausgesuchten Fälle, daß sich noch 64 % der Milzen im Gewichtsbereich von 450 - 600 g der Palpation entzogen. Noch auffälliger ist die Tatsache, daß bei einer hochgradigen Gewichtszunahme der Milz im Bereich von 900 - 1 250 g 17 % der Milzen klinisch nicht manifest wurden.



Unausgewähltes Krankengut

Abb.5. Gewicht und Tastbarkeit der Milz (J. FISCHER 1969, vgl. 16, 26).

Im Rahmen der hier durchgeführten Untersuchung der akuten Leukose standen lediglich 30 szintigraphisch ermittelte Milzgewichte zur Auswertung mit der Tastbarkeit zur Verfügung (Abb. 6). Zwar ist dieses Patientengut im Vergleich zu den 3 366 Fällen gering, es zeichnet sich jedoch, wie ein Vergleich der Abbildung 5 und 6 zeigt, eine bemerkenswerte Koinzidenz jener mit den hier untersuchten Fällen ab: Im Gewichtsbereich von 225 - u. 450 g blieben in 85,4 % die Milzvergrößerung klinisch unentdeckt. Bei einem Milzgewicht zwischen 450 - u. 750 g konnten 62,5 % der Milzen nicht getastet werden. Noch gravierender wird der Befund bei Milzen im Gewichtsbereich von 750 - u. 1 250 g. 33,3 % der massiv vergrößerten Milzen wurden durch Perkussion und Palpation nicht erfaßt.

Gewicht und Tastbarkeit der Milz



Akute Leukose

Abb.6: Gewicht und Tastbarkeit der Milz bei akuter Leukose (J. FISCHER; U. JUNKERT 1969, vgl. 26).

Mit der Milzszintigraphie ist es also zum ersten Mal gelungen, objektiv festzustellen, in welchem Ausmaß mit den klinischen Methoden der Perkussion und Palpation eine Vergrößerung der Milz überhaupt aufgedeckt werden kann. Der Vergleich zwischen der Beurteilung der Milzgröße anhand der klinischen Methoden einerseits und der Szintigraphie andererseits zeigt, daß nur in 47 % der Fälle sicher vergrößerte Milzen auch klinisch nachweisbar waren. 53 % der sicher vergrößerten Organe entziehen sich bei der akuten Leukose dem klinischen Nachweis. Demzufolge darf die Aussage von H. BEGEMANN (14), daß jede vergrößert zu tastende Milz pathologisch sei, dahingehend ergänzt werden, daß das Gros der nicht palpierten Milzen bereits vergrößert ist und demnach als pathologisch betrachtet werden darf.

Bei dem zahlenmäßig geringen Anteil der akuten Leukosen liegt der Verdacht nahe, daß es sich bei den Ergebnissen hinsichtlich der Tastbarkeit der Milz um rein zufällige Befunde handelt, die von der jeweiligen subjektiven Perkussion und Palpation des Arztes abhängen. Um eine Aussage darüber machen zu können, ob die beschriebenen Palpationsergebnisse rein zufälligen Charakter haben oder nicht, wurde der von HELMERT (1876) und PEARSON (1900) eingeführte χ^2 -Test angewandt (27). Die χ^2 -Methode kann bekanntlich zur Überprüfung der Frage herangezogen werden, ob eine empirische Verteilung mit einer erwarteten übereinstimmt. Hinreichende Übereinstimmung mit der Zufallsverteilung macht dann die Wirksamkeit des entsprechenden Zufallsgesetzes bei der Bildung der empirisch getroffenen Verteilung wahrscheinlich. Darüber hinaus ermöglicht die χ^2 -Methode auch eine Probe hinsichtlich des Zusammenhanges zweier Variablen. Um zu prüfen, ob ein relevanter Zusammenhang zwischen getasteten und nicht getasteten Milzen und dem jeweiligen Milzgewicht besteht, wird eine Tabelle aufgestellt, die die erwarteten Häufigkeiten E und die beobachteten Häufigkeiten B wiedergibt. Hierbei muß beachtet werden, daß die Verteilung der Milzgewichte bei beiden Faktoren "getastet" und "nicht getastet" proportional ist. χ^2 wird dann definiert als die Summe der quadrierten Differenzen zwischen der beobachteten und der erwarteten Häufigkeit dividiert durch die Gesamtsumme aller erwarteten Häufigkeiten:

$$\chi^2 = \frac{(B - E)^2}{E}$$

Zur Verfügung stehen $f = K-1$ Freiheitsgrade (K = Anzahl der Milzgewichtsklassen, die entweder getastet oder nicht getastet wurden) (vgl. 28). In unserem Fall beträgt der Freiheitsgrad demnach

$$f = 2.$$

Die erwartete Verteilung für ein bestimmtes Feld erhält man dadurch, daß man die Zeilensumme des in Frage stehenden Feldes mit der entsprechenden Spaltensumme multipliziert und dann

durch die Gesamtzahl, in unserem Fall $n = 30$, beider Stichproben teilt (Tab.3). Der χ^2 -Wert beträgt für die gesamte Tabelle 3 : 11, 24, der dazugehörige Wahrscheinlichkeitswert $P < 1 \%$. Das bedeutet, daß der gewonnene Wert bzw. die Abweichung von der versuchsweise eingesetzten, hypothetischen Gleichverteilung nicht rein zufällig sein kann. Die Hypothese, es bestünde kein Zusammenhang zwischen den Faktoren "getastet" und "nicht getastet" und dem Milzgewicht kann also abgelehnt werden (vgl. 27 und 28). Eine Bestätigung findet diese Aussage noch in einem weiteren χ^2 -Test (Tab. 4). Im Unterschied zur Tabelle 3 kamen hierbei nicht nur die szintigraphisch ermittelten Milzgewichte, sondern auch solche, die durch Exstirpation bestimmt wurden, zur Anwendung (Tab. 1a). N beträgt demzufolge diesmal 34. Der χ^2 -Wert liegt bei 14,7 und entspricht einer Wahrscheinlichkeit von $P < 0,1 \%$. Nach diesen statistischen Erhebungen ist anzunehmen, daß die Mehrzahl der vergrößerten Milzen eben durch klinische Methoden nicht erfaßt werden kann.

Die Gründe hierfür dürfen jedoch nicht etwa in der subjektiven Palpation des Einzelnen und der mehr oder minder großen Erfahrung gesucht werden, sondern in der Methodik an sich. Es kann also behauptet werden, daß die klinischen Methoden zur Erfassung der Milzgröße und damit ihrer Beteiligung am leukämischen Geschehen nicht ausreichen. Als Methode der Wahl muß wiederum die Milzszintigraphie angesehen werden, welche ein authentisches Bild über die Beteiligung der Milz am Krankheitsgeschehen bietet.

Tab. 3: Tastbarkeit der Milz bei akuter Leukose. CHI-Quadrat-Test.

Beobachtete Häufigkeit B (n = 30; f = 2):

MG (g)	getastet	nicht getastet	Zeilensumme
< 500	1	12	13
> 500 - u. 800	3	5	8
> 800	7	2	9
Spaltensumme	11	19	30

Erwartete Häufigkeit E:

MG (g)	getastet	nicht getastet	Zeilensumme
< 500	4,76	8,24	13,00
> 500 - u. 800	2,94	5,06	8,00
> 800	3,30	5,70	9,00
Spaltensumme	11,00	19,00	30,00

Ermittlung von χ^2 und P:

(B-E) _{get.}	(B-E) _{n.get.}	(B-E) ² _{get.}	(B-E) ² _{n.get.}	$\frac{(B-E)^2}{E}$ _{get.}	$\frac{(B-E)^2}{E}$ _{n.get.}
- 3,76	+ 3,76	14,1376	14,1376	2,97084	1,71572
+ 0,06	- 0,06	0,0036	0,0036	0,00123	0,00071
+ 3,70	- 3,70	13,6900	13,6900	4,14848	2,40177
				7,12055	4,11720

Ergebnis: $\chi^2 = 11,24$

P = 0,56 %

Beobachtete Häufigkeit B (n = 34; f = 2):

Mg (g)	getastet	nicht getastet	Zeilensumme
< 500	1	15	16
> 500 - u. 800	3	5	8
> 800	8	2	10
Spaltensumme	12	22	34

Erwartete Häufigkeit E:

Mg (g)	getastet	nicht getastet	Zeilensumme
< 500	5,65	10,35	16,00
> 500 - u. 800	2,82	5,18	8,00
> 800	3,53	6,47	10,00
Spaltensumme	12,00	22,00	34,00

Ermittlung von χ^2 und P:

(B-E) get.	(B-E) n.get.	(B-E) ² get.	(B-E) ² n.get.	$\frac{(B-E)^2}{E}$ get.	$\frac{(B-E)^2}{E}$ n.get.
- 4,65	+ 4,65	21,6225	21,6225	3,8270	2,0891
+ 0,18	- 0,18	0,0324	0,0324	0,0115	0,0062
+ 4,47	- 4,47	19,9809	19,9809	5,6603	3,1053
				9,4988	5,2006

Ergebnis: $\chi^2 = 14,7$

P = 0,1 %

3. Milzfunktion bei akuter Leukose (Sequestration und RHS-Clearance)

Nach Injektion von ca. 3 - 5 ml wärmealterierter Erythrozyten beträgt die Sequestration, d.h. die Anreicherung der wärmealterierten roten Blutzellen, bei der normal großen Milz 60 - 75 % (29, 30, 31). Das Ergebnis läßt Schlüsse auf die Intaktheit der histologischen Architektur der Milz zu und gibt Auskunft über ein bestimmtes funktionelles Verhalten der Milz. Obduktionsberichte über die Milz bei akuter Leukose ergaben, daß die rote Pulpa rarifiziert erscheint und stark von Lymphoblasten und Reticulumzellen durchsetzt wird, während es zu einer Hyperplasie der weißen Pulpa kommt. Dieser Befund erklärt zwanglos die Vergrößerung der Milz und deutet bereits auf ein verändertes funktionelles Verhalten des Organs hin. Ähnliches beschreibt FLEISCHHACKER (13), und desgleichen berichtet auch GOLDBERG (32) über Einlagerungen von Monozyten und Lymphozyten in Milz und Leber.

Die Größenzunahme der Milz wird also durch leukämische Infiltration in diesem Organ hervorgerufen. Wie wirkt sich diese Tatsache nun auf die Milzfunktion speziell bei der akuten Leukose aus?

Drei Milzen von 225 g Gewicht konnten das Angebot der wärmealterierten Erythrozyten bewältigen (Abb.7) und sequestrierten 2mal 78 % und 66 % der Aktivität. Eine Einschränkung der Sequestration zeigten demgegenüber die 3 anderen normalgewichtigen Milzen. Sie konnten nur noch 41 %, 34 % bzw. 25 % der denaturierten, roten Blutzellen aufnehmen. Daraus geht hervor, daß auch Milzen von normalem Gewicht funktionell bereits verändert sein können. Die leukämischen Infiltrate führten in diesem Stadium noch nicht zu einer Vergrößerung des Organs; im funktionellen Verhalten widerspiegeln sich jedoch schon die histologischen Umbauprozesse der Mikroarchitektur der Milz.

Milz: Grösse und Funktion

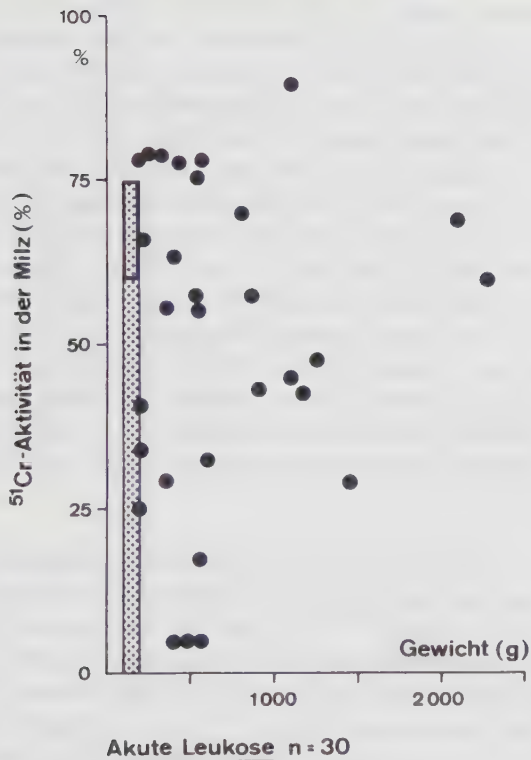


Abb.7. Milzgewicht und Funktion bei akuter Leukose.

Bei einem Milzgewicht zwischen 225 - 500 g ergab sich folgendes Bild (Abb.7, Tab.1): 3 Milzen sequestrierten im Normbereich, die 3 übrigen wiesen eine Sequestrationsleistung von 56 %, 29 % und 5 % auf. Im Gewichtsbereich von 500 - 1 000 g zeigten 3 Milzen eine normale Funktionsleistung, die übrigen 7, meist Milzen von höherem Gewicht, lagen um 20 % und erheblich darunter. 90 % Sequestrationsleistung wurde einmal bei einer Milz von >1 000 g beobachtet, die anderen 4 dieses Gewichtsbereiches lagen unter 50 %. Bei einem Gewicht von 2 100 g betrug die Leistung 69 % und 60 % beim Milzgewicht von 2 270 g.

Erstaunlicherweise zeigen Milzen mit einem Gewicht von 1 000 g und darüber eine Sequestrationsleistung im Normbereich, während die Funktion bei nur leicht vergrößerten Milzen oft empfindlich eingeschränkt ist. Die Sequestration hängt ja nicht von der absoluten Organgröße ab, denn eine 3- oder 4-fach vergrößerte Milz ergibt nicht etwa auch eine 3- oder 4-mal bessere Funktionsleistung. Die Aufnahmefähigkeit der Milz für wärmealterierte Erythrozyten wird bestimmt von der Größe der Filtrationsräume. Diese sind relativ am größten bei der normalen Milz, d.h. das Verhältnis der für die Sequestration befähigten Räume zu den nicht-sequestrierenden Anteilen ist hier am günstigsten. Bei einer starken Größenzunahme der Milz kann der Filtrationsraum absolut größer werden, relativ nimmt er immer ab, wie aus Kapazitätsuntersuchungen über die Aufnahme von wärmealterierten Erythrozyten bei großen Milzen hervorging (33, 34, 35, 16).

Etwa 60 % der Milzen bei der akuten Leukose konnten das Angebot von 3 - 5 ml denaturierten Erythrozyten nicht mehr in vollem Umfang bewältigen. In 10 % war die Sequestrationsleistung hochgradig eingeschränkt trotz einer z. T. erheblichen Volumenzunahme des Organs. Abb.7 läßt den Schluß aber nicht zu, daß zwischen dem Milzgewicht und der Funktion eine Korrelation besteht. Sie zeigt lediglich die verbliebene Sequestrationsleistung bei dem dazugehörigen Milzgewicht an.

Die stärkste Verzögerung der Elimination der denaturierten Erythrozyten aus dem Blut mit einem Wert von $T_{1/2} = 39$ min. fanden wir bei einem Milzgewicht von 900 g. Die Sequestration betrug in diesem Fall 43 % des Angebotes von wärmealterierten Erythrozyten. Man sollte sich bei diesen Werten daran erinnern, daß bei einer normal großen Milz von 150 g, die $T_{1/2}$ der Eliminationszeit aus dem Blut 10 min. nicht überschreitet und daß 60 - 75 % des Angebotes in der Milz angereichert werden. Abb.8 zeigt den Zusammenhang zwischen dem Milzgewicht und der Elimination der ^{51}Cr -Aktivität aus dem Blut. Wieder besteht keine Korrelation zwischen den beiden Parametern, denn Milzen

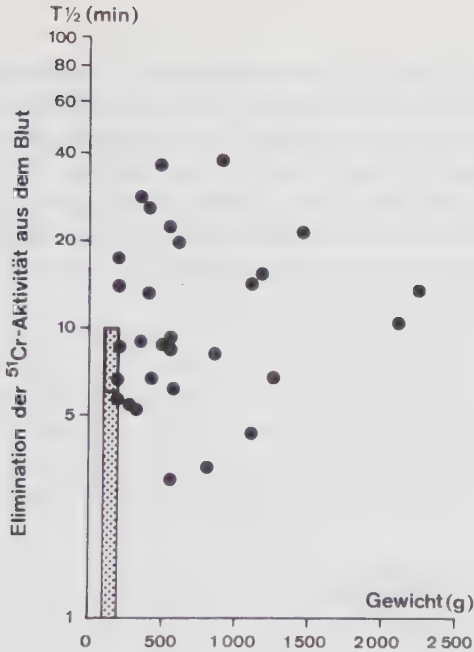


Abb.8. Milzgewicht und RHS-Clearance bei akuter Leukose.

mit kleinem Gewicht haben eine extrem schlechte Clearance (200 g $\hat{=}$ T_{1/2} = 24 min.), während Milzen mit hohem Gewicht eine gute Eliminationszeit aufweisen (1 100 g $\hat{=}$ T_{1/2} = 4,3 min.). Lediglich 16 Patienten mit akuter Leukose waren in der Lage, in normaler Zeit die angebotene Radioaktivität aus dem Blut zu eliminieren und in der Milz anzureichern. Die übrigen 14 brauchten dazu erheblich längere Zeiten. Zur Begründung dieses Verhaltens muß auch in diesem Zusammenhang wieder eine weitestgehende Aufhebung der normalen Architektur des retikulären Maschenwerkes der roten Pulpa durch Proliferation von Leukoblasten und damit eine Reduzierung der Filtrationsräume angenommen werden.

Abb.9 stellt den Versuch einer Korrelation zwischen der Elimination der alterierten Erythrozyten aus dem Blut und ihrer Sequestration in der Milz dar. Im Normbereich, charakterisiert durch eine Eliminationszeit von 10 min. und einer Sequestration von 60 - 75 %, liegt lediglich eine Milz. Generell trifft die Aussage zu, daß mit Zunahme von $T_{1/2}$ auch die Sequestrationsleistung der Milz eine Störung zeigt.

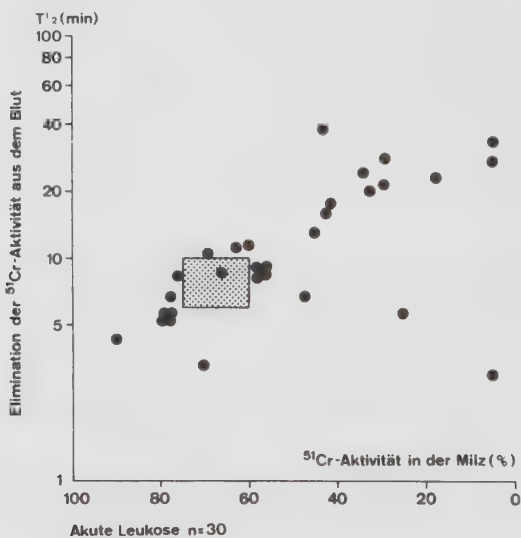


Abb.9. Korrelation zwischen Sequestration und RHS-Clearance bei akuter Leukose.

Die beschriebenen Befunde sind für die akute Leukose völlig neu. Die Milz ist tatsächlich von Anfang an mit in den Krankheitsprozeß einbezogen, trotz einer Gewichtszunahme tritt frühzeitig eine Funktionseinschränkung ein, die ihrerseits ein Maß für die intralienale Proliferation sein kann.

Der Milztumor bzw. die vergrößerte Milz mit eingeschränkter Leistung des RHS gehört als typisches Merkmal zur akuten Leukose. In einer weiter gehenden Analyse dieses Phänomens führte J. FISCHER (36, 37) aus, daß die starke Verlangsamung der Elimination nicht dadurch zustande kommt, daß die Halbwertszeit der milzspezifischen Komponente länger wird, d.h., daß die Milzdurchblutung herabgesetzt ist, sondern dadurch, daß der Anteil der Gesamtextraktion reduziert ist. Das kann soweitgehen, daß diese Komponente, ähnlich wie beim Splenektomierten, völlig verschwindet. Trotzdem kommt es auch unter solchen Bedingungen noch zu einer Anreicherung der Radioaktivität und damit der wärmeinduzierten Sphärozyten. Dies bedeutet, daß dann eine echte Funktionseinschränkung der Milz für die Sequestration von alterierten Erythrozyten vorliegen muß. Das trifft auch für die akute Leukose zu (Abb.9).

Unter einer entsprechenden Therapie können sich Größe und Funktion der Milz wieder weitgehend normalisieren, wie aus dem nachstehenden Beispiel hervorgeht: Eine deutlich vergrößerte Milz von 600 g, die klinisch nicht in Erscheinung trat, ließ ein pathologisches Funktionsbild für die Sequestration und die Elimination der wärmealterierten Erythrozyten erkennen. Nach 21 Tagen der Behandlung mit L-Asparaginase normalisierten sich sowohl das Gewicht als auch die Funktion vollständig (Abb.10).

Das Beispiel in Abb.10 zeigt, daß der kombinierten Funktionsprüfung und Szintigraphie der Milz mit wärmealterierten Erythrozyten nicht nur bei der Diagnostik, sondern auch bei der Leistung der Therapie eine praktische Bedeutung zukommt.

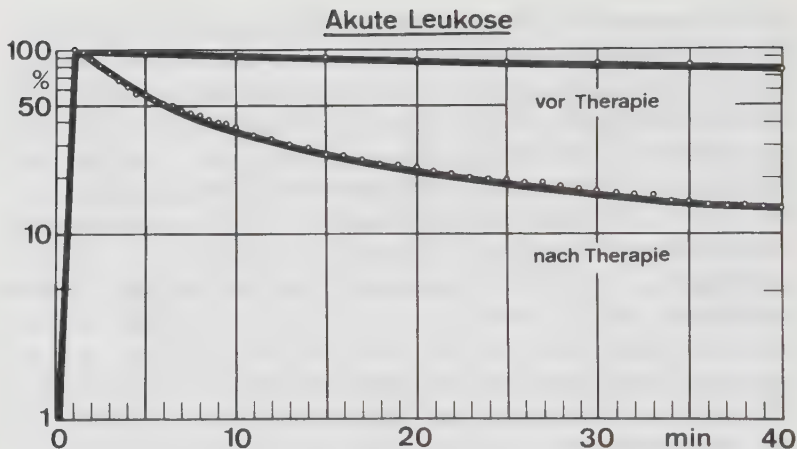


Abb.10. Funktionsprüfung der Milz vor und nach Behandlung mit L-Asparaginase.

4. Korrelation zwischen Milzgewicht und Leukozytenzahl bei akuter Leukose

Auf die Beschreibung gewisser Auffälligkeiten der Symptomatik des Blutbildes soll in dieser Arbeit nicht verzichtet werden. Die von M. WINTROBE (6) gemachten Erfahrungen hinsichtlich der Leukozytenzahl decken sich nicht mit den unsrigen. Immerhin zeigten 8 Patienten Leukozytenwerte, die $100\,000/\text{mm}^3$ erheblich übertrafen und z.T. bei $250\,000/\text{mm}^3$ lagen. Um jedoch genaueres über die Abhängigkeit zwischen zwei Merkmalen, also dem Milzgewicht und der Leukozytenzahl zu erfahren, wurde die Regressionsanalyse angewandt. Diese beschäftigt sich mit der Art der Beziehungen zwischen verschiedenen Variablen. Der Grad des Zusammenhanges wird durch den Korrelationskoeffizienten ausgedrückt. Die Korrelationsanalyse geht von den Voraussetzungen aus, daß die beiden zufälligen Variablen x und y eine zweidimensional-normale Verteilung haben (vgl. 27, 28).

Der Korrelationskoeffizient r bestimmt den Grad des Zusammenhanges zwischen den Stichprobenwerten. Darüber hinaus gibt die Regression Auskunft darüber, wie sehr sich nun im Mittel die Zielgröße x mit der Einflußgröße y verändert. Die graphische Darstellung des mittleren Milzgewichtes in Abhängigkeit von der Leukozytenzahl führt bei hinreichend vielen Datenpaaren zu einer empirischen Regressionslinie. Die Regressionsgerade im mathematischen Sinn wird nach dem GAUSS'schen Prinzip der kleinsten Quadrate bestimmt (vgl. 27, 28).

Die Gleichungen der Regressionsgeraden lauten:

$$y = bx + C_1 \quad (C_1 = \text{Achsenabschnitt auf der } y\text{-Achse bei } x = 0)$$

$$x = by + C_2 \quad (C_2 = \text{Achsenabschnitt auf der } x\text{-Achse bei } y = 0)$$

b gibt an, um wieviel y zunimmt, wenn x um eine Einheit wächst (b = Steigung oder Regressionskoeffizient).

In Abb.11 kamen diese Erkenntnisse für die 30 szintigraphisch ermittelten Milzgewichte und die dazu gehörigen Leukozytenzahlen zur Anwendung. Es ergibt sich folgendes: der Korrelationskoeffizient r beträgt 0,3346; der Regressionskoeffizient b hat den Wert 0,0036; danach lauten die Regressionsgeraden:

$$y = 0,0036 \ x + 634,12 \text{ und}$$

$$x = 0,0036 \ x + 53 \ 047.$$

Der kleine Wert von $r = 0,3346$ zeigt schon an, daß zwischen dem Milzgewicht und der Leukozytenzahl keine Korrelation vorliegt.

A. LINDER (38) bezeichnet zusätzlich:

$$r^2 = B \quad (B = \text{Bestimmtheitsmaß}).$$

Je geringer die Streuung der beobachteten Wertepaare um die Regressionsgerade ist, desto schärfer ist die Bestimmtheit. Das Verhältnis des Anteils der Streuung der Punkte auf der Regressionsgeraden zur Gesamtstreuung kann daher als Maß für die Schärfe, mit der die Gerade bestimmt ist, und damit als Maß für die Abhängigkeit der beiden Variablen benutzt werden.

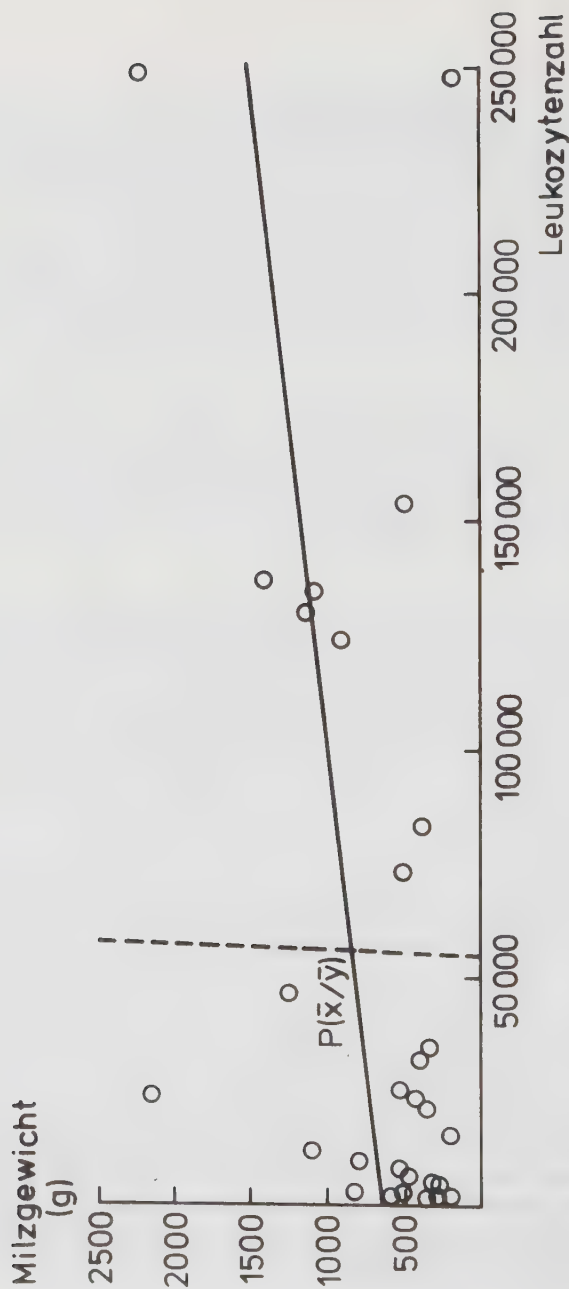


Abb. 11. Korrelation zwischen Milzgewicht und Leukozytenzahl bei akuter Leukose ($n = 30$)
 $r = 0,3346$, statistisch nicht gesichert.

In unserem Fall beträgt

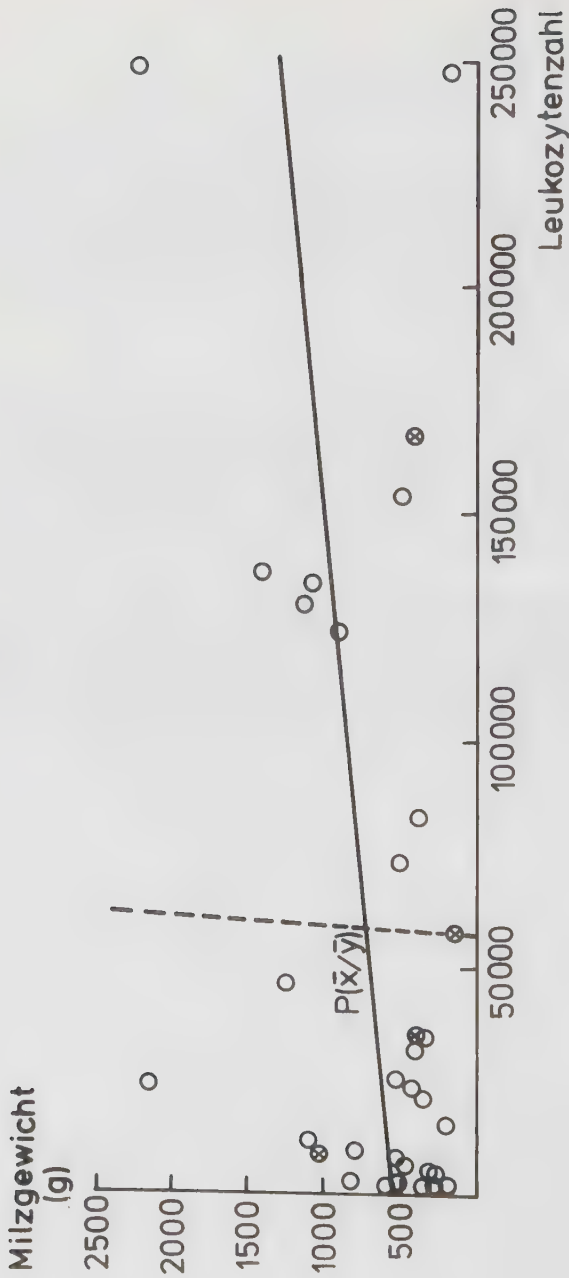
$$B = r^2 = 0,11195.$$

Es lassen sich also nur rund 11 % der Gesamtstreuung aus der Veränderung von x durch lineare Regression erklären. Fast das gleiche Ergebnis zeigt Abb.12. Hierbei wurden wieder die 4 durch Exstirpation gewonnenen Milzgewichte berücksichtigt. Für r ergibt sich diesmal:

$$r = 0,3564,$$

B wird dann 0,12702. Das bedeutet, daß sich rund 13 % der Gesamtstreuung aus der Veränderung von x durch lineare Regression erklären lassen. Daraus ergibt sich, daß bei der akuten Leukose das Milzgewicht von der Leukozytenzahl unabhängig ist, dies gilt auch bei einer größeren Anzahl von Wertepaaren (Abb.12).

Normale Leukozytenwerte wiesen lediglich 5 Patienten auf; eine Leukopenie lag in 10 Fällen vor, während die übrigen 15 Patienten eine erhebliche Vermehrung der weißen Blutzellen zeigten. Im Mittel lag die Leukozytenzahl, die jeweils zu Beginn der klinischen Behandlung ermittelt wurde, bei $55\ 000/\text{mm}^3$.



5. Erythrozytenzahl und Milzgewicht bei akuter Leukose

Der Versuch einer Korrelation zwischen Milzgewicht und Erythrozytenzahl wurde ebenfalls durchgeführt. Noch weniger als bei der Korrelation zwischen dem Milzgewicht und der Leukozytenzahl zeigte sich hier ein Zusammenhang, wenngleich die Erythrozytenzahl oft vom Normbereich abweicht. Der Korrelationskoeffizient beträgt in diesem Falle $r = 0,134$.

Tabelle 5 zeigt bei einem Patientengut von 39 Leukämikern (Tab.1 und Tab.1a), dabei sind alle erwähnten Fälle eingeschlossen, daß nur 10 ein normales rotes Blutbild bieten; 15 weisen eine erhebliche Anämie auf. Das Sternalpunktat ergab, daß die Erythropoese durch ausgedehnte Rasen von Leukoblasten und Paramyeloblasten zurückgedrängt erscheint (39).

Tab.5. Erythrozytenzahl bei akuter Leukose (n = 39).

Anzahl der Erythrozyten	Zahl der Fälle	%
4 Mio u. mehr	10	25,7
3 Mio u. 4 Mio	14	35,8
2 Mio - u. 3 Mio	10	25,7
unter 2 Mio	5	12,8
		100,0

6. Thrombozytenzahl und Milzgewicht bei akuter Leukose

Ein Korrelationsversuch zwischen der Thrombozytenzahl und dem Milzgewicht ließ überhaupt keine Schlüsse auf irgendeinen Zusammenhang der beiden Variablen zu. In diesem Fall betrug der Korrelationskoeffizient $r = 0,119$.

Aus Tabelle 6 geht hervor, daß nur 8 von 39 Leukosepatienten eine normale Thrombozytenzahl aufweisen. In über der Hälfte der Fälle lag eine erhebliche Thrombozytopenie vor.

Tab.6. Thrombozytenzahl bei akuter Leukose (n = 39)

Anzahl der Thrombozyten	Zahl der Fälle	%
150 000 u. mehr	8	20,5
50 000 - u. 150 000	5	12,9
20 000 - u. 50 000	13	33,3
unter 20 000	13	33,3
		100,0

IV. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit beleuchtet den Zusammenhang zwischen der Milz und der akuten Leukose von verschiedenen Gesichtspunkten:

Mit Hilfe der Milzszintigraphie wurde die objektive Größe der Milz untersucht. Dabei zeigte sich, daß die Milz bei der akuten Leukose in 84 % von 34 Fällen über die Norm von < 225 g vergrößert war. Oftmals wurden Milztumoren beachtlichen Ausmaßes angetroffen. Die Funktionsleistung der Milz war in 60 % von 30 Leukosefällen erheblich eingeschränkt, und bei der RHS-Clearance wurde nur in der Hälfte der Fälle die vorgeschriebene Normzeit von 6 - 10 min erfüllt.

Was die Tastbarkeit der Milz bei der akuten Leukose angeht, so trifft die Aussage zu, daß sich etwa 53 % der sicher vergrößerten Organe der Palpation und Perkussion entziehen. In diesem Zusammenhang beweist der χ^2 -Test, daß diese Tatsache nicht auf subjektive Fehler bei der Palpation zurückzuführen ist, sondern auf rein methodische. Die deutlich vergrößerte Milz, vergesellschaftet mit einer erheblichen Leistungseinschränkung, gehört demnach zum Bild der akuten Leukose.

Aus der Regressions- und Korrelationsanalyse geht hervor, daß zwischen dem Milzgewicht und den Leukozytenwerten kein Zusammenhang besteht. Beim beschriebenen Krankheitsbild wird neben einer Leukopenie auch eine Leukozytose beobachtet. Eine Anämie lag in 74 % von 39 Fällen vor, während eine Thrombozytopenie in 79 % nachgewiesen werden konnte. Sowohl für das Milzgewicht und die Erythrozytenzahl als auch für das Milzgewicht und die Thrombozytenzahl wurde eine Korrelationsanalyse vorgenommen. In beiden Fällen bestand kein Hinweis für einen Zusammenhang.

V. LITERATURVERZEICHNIS

- 1) BEGEMANN, H.: Praktische Hämatologie, 4. überarbeitete Auflage, S.151, G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1969 (14).
- 2) BROWN, W.M., R. DOLL: Leukaemia in childhood and young adult life, Brit. med. J. Vol. 1,2 (1961), 5231 (11).
- 3) DUESBERG, R., J. FISCHER: Die szintigraphische Darstellung der Milz als Ausdruck ihrer Lage und ihres Funktionszustandes, Med. Klin. 59 (1964), 429 (33).
- 4) EBSTEIN, W.: Über die akute Leukose und Pseudoleukose, Dtsch. Arch. f. klin. Med. 44 (1889), 343 (9).
- 5) FISCHER, J.: Die Milzszintigraphie, Radiologe 5 (1965), 372-381 (15).
- 6) FISCHER, J., R. WOLF: Durchblutung und Funktion der Milz, Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, Band VII. 7. Internat. Symposium in Bad Gastein/Österreich vom 10.-13.1.1966, S.209-221. Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Berlin (29).
- 7) FISCHER, J., R. WOLF: Die quantitative Abschätzung der Milzgröße mit Hilfe der Szintigraphie. Dtsch. med. Wschr. 83 (1963), 1430 (17).
- 8) FISCHER, J.: Die Anwendung von radioaktivem Chrom (^{51}Cr) zur Bestimmung der Erythrozytenlebenszeit, Erythrozytensequestration und Szintigraphie der Milz. Habil. Schrift Mainz 1963, S.18-41 (39).
- 9) FISCHER, J.: Milzdiagnostik mit Radioisotopen. 45. Dtsch. Röntgenkongress 1964 (Wiesbaden), Teil A, 40. G. Thieme-Verlag, Stuttgart 1965 (30).
- 10) FISCHER, J., R. WOLF: Das Funktionsbild der sequestratorischen Leistung des reticulo-histiozytären Systems. Helv. med. Acta 31 (1964), 579 (36).
- 11) FISCHER, J., R. WOLF: Der heutige Stand der Milzszintigraphie. In: Hoffmann G., K. E. Scheer (Hrsg.) Radioisotope in der Onkologie, S.239. F. K. Schattauer, Stuttgart 1965 (24).
- 12) FISCHER, J., R. WOLF: Spleen function studies. Evaluation of 1 700 cases. 13th Annual Meeting Soc. Nucl. Med., Philadelphia, June 22.-25.1966. J.Nucl. Med. (1966), 367 (31).
- 13) FISCHER, J., R. WOLF: Die Sequestrationsleistung der Milz für wärmealterierte Erythrozyten bei Osteomyelosklerose. Proc. 10th Congress europ. Soc. Haemat., Strasbourg 1965, part 11, S.205-210. Karger Basel/New York 1967 (19).

- 14) FISCHER, J., R. WOLF: Funktionsdiagnostik mit Radioisotopen in der Hämatologie. Internist 10 (1969), 351-359. Springer Verlag Heidelberg, Berlin, New York (20).
- 15) FISCHER, J., R. WOLF: Die Sequestrationsleistung des RHS bei malignen Erkrankungen, geprüft mit radioaktiven Substanzen. Jahrestagung der Nuklearmediziner, Heidelberg 24.10.1964, S.329. F. K. Schattauer, Stuttgart 1965 (37).
- 16) FISCHER, J., A. LEON, R. WOLF: Etat actuel de la scintigraphie splénique: Résultats cliniques dans 4 500 cas. Medical Radioisotope Scintigraphy, I.A.E.A., Vienna, Vol. 11 (1968), S.381-399 (35).
- 17) FISCHER, J., U. JUNKERT, A. LEON, A. ROUX: Der Wert der kombinierten Szintigraphie und Funktionsprüfung der Milz zur Beurteilung therapeutischer Maßnahmen bei hämatologisch-onkologischen Erkrankungen. 75. Tagung der Deutschen Gesellschaft Inn. Med., Wiesbaden, 14.-17.4.1969 (26).
- 18) FISCHER, J., R. WOLF: Nuklearmedizinische Diagnostik in der Hämatologie. Dtsch. Therapiewoche in Karlsruhe 1967, S.34-52 (16).
- 19) FISCHER, J., R. WOLF: Die Szintigraphie der Milz mit ⁵¹Cr. Symposium über Szintigraphie und Radiokardiographie der Schweiz. Akad. Med. Wiss., Basel 28.-30.9.1962. Bull. Schweiz. Akad. Med. Wiss., Basel 19 (1962), 68 (18).
- 20) FISCHER, J., R. WOLF: Der heutige Stand der Milzszintigraphie. In: Hoffmann G., K. E. Scheer (Hrsg.), S.363-370. F. K. Schattauer, Stuttgart 1967 (23).
- 21) FISCHER, J., R. WOLF: Die szintigraphische Darstellung der Milz mit Radiochrom (⁵¹Cr). Dtsch. med. Wschr. 88 (1963), 305. Germ. med. Month. 8 (1963), 89 (London) (21).
- 22) FISCHER, J., R. WOLF: Die RHS-Clearance wärmealterierter Erythrozyten, ein neues Kriterium bei Erkrankungen des Knochenmarkes. Blut 15 (1967), 1-7. J. F. Lehmanns Verlag, München (34).
- 23) FLEISCHHACKER, H.: Blutkrankheiten, S.141-145. Verlag Wilh. Mandrich, Wien 1955 (13).
- 24) FRIEDRICH, N.: Ein neuer Fall von Leukose. Virchows Archiv für pathologische Anatomie 12 (1857), 37 (8).
- 25) GOLDBERG, G. M.: A study of malignant lymphomas and leukaemias. Cancer: J. of the Amer. Cancer Society 14, 1 (1961), 21-23 (32).

- 26) HASELOFF, O. W., H. J. HOFFMANN: Kleines Lehrbuch der Statistik, 2. Aufl., S.148-152, S.242. Walter de Gruyter Verlag, Berlin 1965 (27).
- 27) HEILMEYER, L.: MILZ, Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark, S.21-44. Symposium anläßl. der Eröffnung des Neubaus der Med. Universitätsklinik Innsbruck vom 2.-4.9.1954. Acta Haematologica, Herausgeber Prof. A. Hittmair, Innsbruck. S. Karger, Basel/New York (12).
- 28) HELLNER, H., R. NISSEN, K. VOSSSCHULTE: Lehrbuch der Chirurgie, 5. Aufl., S.667-671. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1969 (1).
- 29) HERTL, M., G. LANDBECK: Leukämie bei Kindern, S.1-12. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1969 (7).
- 30) HOLLDAK, K.: Lehrbuch der Auskultation und Perkussion, 6. überarbeitete Aufl., S.140-142. G. Thieme Verlag, Stuttgart 1967 (25).
- 31) LINDER, A.: Statistische Methoden, 4. Aufl., S.147-183. R. Birkhäuser Verlag, Basel, Stuttgart 1964 (38).
- 32) LÖFFLER, H.: Eine Klassifizierung als Grundlage der Behandlung unreifzelliger Leukosen. Hämatologie und Bluttransfusion, Band 8, S.105-107. J. F. Lehmanns Verlag, München 1969 (10).
- 33) MAPPES, G., J. FISCHER: Erfahrungen mit der Splenektomie bei Blutkrankheiten. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 584-589 (5).
- 34) McCORMICK, W. F., M. KASHGARIAN: Normalgewicht der Milz. Amer. J. Clin. Path. 43 (1965), 332 (3).
- 35) ROUX, A.: Die Behandlung der Lymphogranulomatose (M. Hodgkin) mit Vincal leukoblastin. Inaugural-Disser-tation, Mainz 1966, S.66-75 (22).
- 36) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden, S.374-376, S.319-320. Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1968 (28).
- 37) VOSS, H., R. HERRLINGER: Taschenbuch der Anatomie, Band 11, 6./7. Aufl., S.225-231. VEB Gustav Fischer, Jena 1955 (2).
- 38) WALLRAFF, J.: Leitfaden der Histologie, 4. verbesserte Aufl., S.36-38. Verlag Urban & Schwarzenberg, München, Berlin 1960 (4).
- 39) WINTROBE, M. M.: Clinical Haematology, 5th Edition, Chap. 19, S.901-936. Lea u. Febinger, Philadelphia 1961 (6).

Herrn Professor Dr. Joseph F i s c h e r möchte ich für die Überlassung des Themas sowie für die Förderung und Unterstützung der Arbeit sehr herzlich danken.

Herrn Dr. H. F a ß l vom Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation danke ich für seine freundliche Beratung bei statistischen Problemen.

L e b e n s l a u f

Am 5. April 1944 wurde ich, Ute Dietlind Vögtle-Junkert, geb. Junkert, in Beuthen/OS als Tochter des Rektors Johann Junkert und dessen Ehefrau Adelheid, geb. Pospiech, geboren. Infolge der Kriegseinwirkungen mußte ich am 19. Januar 1945 meine Heimat verlassen. Meine Eltern siedelten im Jahre 1949 nach Allmendingen, Kreis Ehingen/Donau, über, wo ich am 1. September 1950 in die kath. Volksschule eintrat. Am 19. April 1955 ging ich an das Math.-Nat. Gymnasium in Ehingen/Do. über und legte dort am 3. März 1964 die Reifeprüfung ab. Im Sommersemester 1964 studierte ich an der Universität Heidelberg Englisch und Französisch. Nach einem Studienwechsel begann ich im Wintersemester 1964/65 in Heidelberg das Medizinstudium. Am 14. Oktober 1965 legte ich dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 18. April 1967 die Ärztliche Vorprüfung ab. Nach dem Physikum wechselte ich zur Universität Mainz über, wo ich ab Sommersemester 1967 sechs klinische Semester absolvierte. Am 6. Juli 1970 legte ich an der Universität Mainz die Ärztliche Prüfung mit Erfolg ab. Meine Eheschließung erfolgte am 31. Juli 1970 in Gustavsburg, Kreis Groß-Gerau. Darnach verlegte ich meinen Wohnsitz nach Würzburg, wo ich auch während meiner einjährigen Medizinalassistentenzeit tätig sein werde.

Schnelldruck - Böhler, 87 Würzburg, Wirsbergstraße 10